

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

TSH 分泌異常症に関する研究

研究分担者

山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 教授
大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 講師

研究協力者

堀口 和彦 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 助教

研究要旨

TSH 分泌異常症は、TSH の作用が亢進あるいは低下することにより甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症を来し、適切な治療がなされないと生命予後が悪化する疾患群であり、より早期の発見と適切な治療のため診断基準を改定することが必要である。本年度は現在公表されている診断基準に、より重要な検査項目の配置順の変更や注記に検査結果解釈の詳細な記載を追記し、さらに鑑別診断や除外診断に必要な事項も追記した。本改定案を基に、今後公表に向けさらに検討を行う予定である。

A. 研究目的

TSH 分泌異常症は、TSH の作用が亢進あるいは低下し、甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症を起こし、適切な治療がなされないと、心房細動や骨粗鬆症、動脈硬化症などの合併症の悪化や QOL を低下させ、生命予後が悪化する疾患群である。TSH 分泌異常症の治療は、原因により手術療法や薬物療法が選択されるが、より早期の発見と確実な診断を行うため現在までに発表した診断基準の改定が必要で、さらに国際的な基準との整合性も考慮する必要がある。

本研究では診断基準と治療指針の改定を行い、最終的には広く公表することを目的とする。

B. 研究方法

平成 25 年までに難治性疾患克服研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により作成された下垂体性 TSH 分泌亢進症と下垂体前葉機能低下症の診断基準について、国際的な診断基準も参考に、また現状で可能な検査などの項目を追加し、より確実な診断を可能にする診断基準策定のための改定案の作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、群馬大学において「人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」の承認を得て、行っている。

C. 研究結果

改定案として、下垂体性 TSH 分泌亢進症では、TSH 不適合分泌症候群 (SITSH) を示す

疾患群の鑑別診断をより容易とするように、参考事項の項目に、見かけ上の S/TSH を示す病態について追記した。さらに、最も鑑別診断が重要な「甲状腺ホルモン不応症」については、甲状腺ホルモン受容体 遺伝子の遺伝子診断についての記載を追加した。下垂体性 TSH 分泌低下症に関しては、検査所見の項目については、より認めやすい所見を上位に配置し、さらに除外項目に非甲状腺疾患(低 T3 症候群)を除外する必要性について記載した。

D. 考察

TSH 分泌異常症では、甲状腺ホルモンの上昇あるいは低下しても TSH は基準値内に留まることも多く、実臨床では混乱を招きやすい。そのため、本改定案では、この点については注記を詳細に記載するように改定したが、今後はより理解しやすい記載となるよう検討する。また、鑑別診断として下垂体性 TSH 分泌亢進症と甲状腺ホルモン不応症、TSH 分泌低下症と低 T3 症候群が問題となることがあり、鑑別診断、除外項目にそれぞれ記載したが、鑑別に苦慮する場合も多い。今後、これらの鑑別をより容易にする方法についても検討を行う予定である。

E. 結論

平成 25 年までに難治性疾患克服研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により作成された下垂体性 TSH 分泌亢進症と下垂体前葉機能低下症の診断基準について改定案を作成した。今後、より早期に確実な診断が可能な診断基準として公表に向けてさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報 略

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawahori K, Hashimoto K, Yuan X, Tsujimoto K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Kase S, Fujita K, Tagawa K, Okazawa H, Nakajima Y, Shibusawa N, Yamada M, Ogawa Y. Mild Maternal Hypothyroxinemia During Pregnancy Induces Persistent DNA Hypermethylation in the Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene in Mouse Offspring. *Thyroid*. 2018, 28, 395-406.
2. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J*. 2018, 65, 359-371.
3. Hashimoto K, Nishihara E, Matsumoto M, Matsumoto S, Nakajima Y, Tsujimoto K, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Noh JY, Ito K, Miyauchi A, Mori M, Yamada M, Ogawa Y. Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin I as a Novel Predictive Biomarker for Relapse in Graves' Disease: A Multicenter Study. *Thyroid*. 2018, 28, 50-59.

4. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018, 6, 17-26.
 5. Okada J, Matsumoto S, Kaira K, Saito T, Yamada E, Yokoo H, Katoh R, Kusano M, Okada S, Yamada M. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition Combined With Cetuximab Significantly Reduced Tumor Size and Carcinoembryonic Antigen Level in Colon Cancer Metastatic to Liver. *Clin Colorectal Cancer.* 2018, 17, e45-e48.
 6. Okamura T, Nakajima Y, Shibusawa N, Horiguchi K, Matsumoto S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Ozawa A, Ishizuka T, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M. Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2018, 5, 461:32-42.
 7. Shimoda Y, Tagaya Y, Saito T, Yamada E, Osaki A, Nakajima Y, Ozawa A, Satoh T, Okada J, Okada S, Yamada M. Continuous or Transient High Level of Glucose Exposure Differentially Increases Coronary Artery Endothelial Cell Proliferation and Human Colon Cancer Cell Proliferation. *Cell J.* 2017, 19, 106-112.
 8. Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi R, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I: Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardio- and cerebrovascular risk in primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2017, 35, 1079-1085.
 9. Shin J, Fukuhara A, Onodera T, Yokoyama C, Otsuki M, Shimomura I: Regulation of dipeptidyl peptidase-4, its substrate chemokines, and their receptors in adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res.* 2017, 49, 380-387.
 10. Hayashi R, Tamada D, Murata M, Mukai K, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I: Saline Infusion Test highly associated with the incidence of cardio- and cerebrovascular events in primary aldosteronism. *Endocr J.* 2017, 64, 507-513.
 11. Onodera T, Fukuhara A, Shin J, Hayakawa T, Otsuki M, Shimomura I. Eicosapentaenoic acid and 5-HEPE enhance macrophage-mediated Treg induction in mice. *Sci Rep.* 2017, 7, 4560.
2. 学会発表
1. 堀口和彦、Sapkota Santosh、岡村孝志、石田恵美、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信. 散发性 TSH 産生下垂体腫瘍におけるコピー数多型解析. 第 28 回間脳下垂体腫瘍学会、静岡、

- 2018
2. 成澤由起子, 石田恵美, 小澤厚志, 岡村孝志, 吉野聡, 石井角保, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信. 嚙下困難を主訴に診断に至ったACTH単独欠損症の1例. 日本内科学会関東地方会 639 回、東京、2018
 3. 高見澤哲也, 中島康代, 佐藤哲郎, 錦戸彩加, 岡村孝志, 土岐明子, 石田恵美, 吉野聡, 堀口和彦, 小澤厚志, 渋沢信行, 阿久沢まさ子, 下村洋之助, 小林功, 安藤義孝, 山田正信. 重症甲状腺機能低下症の発見契機は? 最終L-T4維持量は?第18回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、群馬、2017
 4. 登坂雅彦, 堀口和彦, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 好本裕平, 山田正信. 妊娠末期、産褥期に発症したリンパ球性下垂体前葉炎のMR画像所見. 第18回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、群馬、2017
 5. 堀口和彦, Sapkota Santosh, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. TSH産生下垂体腫瘍の全エクソン解析. 第27回臨床内分泌代謝Update、神戸、2017
 6. 堀口和彦, Sapkota Santosh, 中島康代, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. 第60回日本甲状腺学会学術集会、大分、2017
 7. 堀口和彦, 山田正信, 下垂体腫瘍のエクソーム解析による遺伝子異常の全貌. 第32回日本下垂体研究会学術集会、栃木、2017
 8. 岡田秀一, 齋藤従道, 山田英二郎, 大崎綾, 多賀谷裕子, 下田容子, 澁澤良, 清水智彦, 岡田純一, 山田正信. Nesfatin-1の前駆体 Nucleobindin-2の臨床的意義の検討. 第38回日本肥満学会、大阪、2017
 9. 小澤厚志, 渡邊琢也, 近藤友里, 吉野聡, 石田恵美, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信. エネルギー代謝調節機構におけるTRHの役割. 第38回日本肥満学会、大阪、2017
 10. 吉野聡, 多賀谷裕子, 大崎綾, 土岐明子, 松本俊一, 中島康代, 山田英二郎, 登丸琢也, 石井角保, 齋藤従道, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信. 糖尿病合併妊娠中にリンパ球性下垂体炎を発症しその後の血糖コントロールにCSIIが効果的であった1例. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2017
 11. 林令子, 玉田大介, 村田雅彦, 向井康祐, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
 12. 向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 下村伊一郎: 先端巨大症の糖代謝異常と75g経口ブドウ糖負荷試験におけるGH奇異反応の関連. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
 13. 後藤雄子, 角野喜則, 田中壽, 押野悟, 木下学, 北村哲宏, 大月道夫, 齋藤洋一: クッシング病に対する静脈洞サンプリングの有用性と治療成績との関連性. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
 14. 嶺尾良平, 向井康祐, 大月道夫, 木村武量, 小澤純二, 前田法一, 松岡孝昭, 今川彰久, 下村伊一郎: Kal1mann症候群に成長ホルモン分泌低下を合併した1例. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
 15. 大月道夫, 向井康祐, 玉田大介, 北村哲宏, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症における経口ブドウ糖負荷時のGH奇異反応とその意義. 第44回日本神経内分泌学会学術集会、相模原、2017
 16. 沖田朋憲, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 大月道夫, 前田法一, 松岡孝昭, 岩橋博見, 下村伊一郎: 短期間で下垂体腫大が改善したイピリムマブ誘発下垂体炎の1例. 第27回臨床内分泌代謝Update、神戸、2017
 17. 向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 後藤雄子, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)のGH奇異反応は先端巨大症の

GH 分泌と薬物反応性と関係する .第 29
回日本間脳下垂体腫瘍学会 ,浜松 ,2018

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし